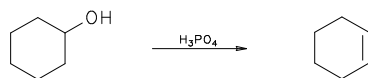


# 1. Präparat: Cyclohexen

## Reaktion:



## Ansatz:

25,0 g Cyclohexanol;

6,5 ml 85%-ige Phosphorsäure;

Magnesiumsulfat, Kochsalz

## Vorschrift:

Zunächst werden Cyclohexanol und Phosphorsäure unter Rühren gemischt, wobei sich die Reaktionsmischung erwärmt. Anschließend wird die Mischung erhitzt (Ölbad mit Badtemperatur 140 – 160 °C), so dass das gebildete Olefin abdestilliert. Das Destillat, dessen Siedetemperatur während der Destillation von 72 °C auf 90 °C steigt, soll in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen werden. Es ist ein Gemisch aus Cyclohexen und Wasser.

Die Destillation ist zu beenden, wenn der Rückstand im Kolben zwischen 5 und 10 ml beträgt oder die Dampftemperatur unter 90°C fällt. Am Ende sollte die Badtemperatur kurzzeitig auf 200°C erhöht werden.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wird zum zweiphasigen Destillat bis zur Sättigung der wässrigen Phase Kochsalz gegeben. Anschließend soll die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert werden.

## Literatur:

1) G.H.Coleman, H.F.Johnstone, *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 183 - 185;

2) Gattermann, Wieland, *Praxis des organischen Chemikers*, de Gruyter (43.Auflage) **1982**, 186;

3) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, **1990**, 228 - 229

## Produkt:

Cyclohexen: Sdp.: 82 - 84°C;  $\eta$ : 1,4464 (20°C)

Ausbeute: 80 %

Mechanismus: Eliminierung unter Bildung von C-C-Mehrfachbindungen

Bemerkungen: Die Dehydratisierung von Cyclohexanol kann auch mit konzentrierter Schwefelsäure oder Kaliumhydrogensulfat durchgeführt werden.

## Gefährdung:

Phosphorsäure wirkt ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Augen, Haut und Kleidung vermeiden. Cyclohexen ist leichtentzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten. Cyclohexen und Cyclohexanol sind gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden.

Entsorgung: Destillationsvorlauf und -rückstand (nach Neutralisation) in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel. Waschwasser in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral). Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau : 1,0 h ; Reaktionsdauer : 3,0 h ; Aufarbeitung : 3,0 h.

Protokoll: entfällt

## Betriebsanweisung

### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelz- punkt °C	Siede- punkt °C	Gefahrstoff- symbol	R-Sätze	S-Sätze
Cyclohexen	82,15	-104	83	Xn, F	11-21/22	16-23.2-33-36/37
Magnesiumsulfat	120,37	1224				
Natriumchlorid	58,45	801	1461			
Cyclohexanol	100,15	24	161	Xn	20/22-37/38	24/25
ortho-Phosphorsäure, 85%		21	158	C	34	26-36/37/39-45

### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl.	
Cyclohexen	DKL	BHK	WK	WA	L	W	PSch
Natriumchlorid	AD	BK	W	W	L	A	
Magnesiumsulfat	DT	BK	WK	W	L	A	
Cyclohexanol	AD	BHK	WK	W	LA	WEA	CSchP
ortho-Phosphorsäure, 85 %	ADTL	BHK	WFK	WA	LA	WA	

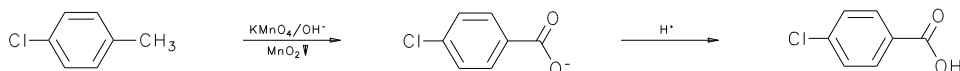
## Kürzel

Allgemeine Schutzmaßnahmen		Körperschutzmaßnahmen		Störverhalten/ Maßnahmen bei kleinen Unfällen	
A	Arbeiten nur unter dem Abzug	A	Atemschutzmaske mit Filter	T	Trockenlöscher verwenden
D	Behälter dicht verschlossen halten	B	Schutzbrille	W	mit Wasser löschen
K	Behälter kühl aufbewahren	G	Gesichtsschutzschirm	F	mit flüssigkeitsbindendem Mittel aufnehmen
L	Aufbewahrung und Verarbeitung an gut belüfteten Ort	H	Schutzhandschuhe	C	CO <sub>2</sub> -Löscher verwenden
S	Sichern mit Schutzscheibe	K	Schutzkittel oder Schürze	S	Mit Sand löschen
T	Behälter trocken halten			Sch	Schaumlöscher
G	Behälter im Gefrierschrank lagern			P	Pulverlöscher

Anweisungen zur Ersten Hilfe							
bei Hautkontakt		bei Augenkontakt		bei Inhalation		bei Verschlucken	
K	Kontaminierte Kleidung sofort entfernen	T	gesondert aufgeführte Augentropfen benutzen	L	Frischlucht zuführen	F	gesondert aufgeführte Flüssigkeit trinken
F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	B	Atmung kontrollieren, künstliche Beatmung	W	Wasser trinken
W	mit Wasser spülen, waschen oder duschen	W	mit Wasser spülen	A	Arzt aufsuchen	A	Arzt aufsuchen
V	Verband als Infektionsschutz erforderlich	V	Augenverband erforderlich	D	Dexamethason-Spray anwenden	E	Erbrechen auslösen
A	Arzt aufsuchen	A	Augenarzt aufsuchen			K	Aktivkohleschlamm-mung trinken

## 2. Präparat: 4-Chlorbenzoesäure

### Reaktion:



Ansatz: 1,9 g 4-Chlortoluol;

7,9 g  $\text{KMnO}_4$ ;

2,2 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ;

0,5 ml Methyltrioctylammoniumchlorid

Natriumhydrogensulfit, Ethanol, halbkonzentrierte Schwefelsäure

### Vorschrift:

4-Chlortoluol, Natriumcarbonat und Methyltrioctylammoniumchlorid werden in 70 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Es erfolgt die Zugabe des Kaliumpermanganats und anschließend wird unter Rühren ungefähr 30 min am Rückfluß erhitzt, bis zur Entfärbung des Kaliumpermanganats. Man saugfiltriert heiß um den ausgefallenen Braunstein abzutrennen und wäscht den noch feuchten Filterkuchen sofort zweimal mit wenig heißem Wasser.

Falls das Filtrat rosa durch nicht umgesetztes Kaliumpermanganat oder etwas bräunlich durch nicht abfiltriertes Mangandioxid ist, kann es mit Natriumhydrogensulfitlösung entfärbt werden.

Danach wird das Filtrat vorsichtig und unter Rühren (Kohlendioxidentwicklung) mit halbkonzentrierter Schwefelsäure angesäuert. Die freie Carbonsäure beginnt während der Zugabe der Schwefelsäure auszufallen. Die Ausfällung wird durch Kühlung mit Eis vervollständigt. Das Produkt wird saugfiltriert und aus Ethanol/Wasser wie folgt umkristallisiert: 1,0 g 4-Chlorbenzoesäure, dies entspricht in der Regel der erhaltenen Ausbeute, werden in 50 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst und in ein heißes Gemisch aus 50 ml Ethanol und 350 ml Wasser unter Rühren gegeben. Die gesamte Lösung wird kurz zum Sieden erhitzt und dann zur Auskristallisation in einem Erlenmeyer-Kolben oder Becherglas - mit Alufolie bedeckt - bei Raumtemperatur stengelassen. Sollte sich nicht alles Produkt gelöst haben, wird bis zur vollständigen Lösung in der Hitze Ethanol zugegeben. Eventuell ist die Lösung auch heiß zu filtrieren. 4-Chlorbenzoesäure beginnt in schönen Nadeln auszukristallisieren. Dieses wird durch Kühlung vervollständigt.

Hinweis zur Reinigung: Die Glasgeräte sind sofort mechanisch zu reinigen.

Literatur: nach Organikum 20. Auflage (1999), S.387 sowie EICHER, TIETZE "Organisch-chemisches Grundpraktikum" Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1.Auflage) 1993, S.175 - 177)

Produkt: 4-Chlorbenzoesäure,  $F_P$ : 240°C (sublimiert)

Ausbeute: 50-55 %

Mechanismus: Oxidation von alkylierten Aromaten zu aromatischen Carbonsäuren

Gefährdung: 4-Chlorbenzoesäure, 4-Chlortoluol, Methyltrioctylammoniumchlorid, Kaliumpermanganat, Mangandioxid und Natriumhydrogensulfit sind gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Natriumcarbonat wirkt reizend (Xi), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Augen und Haut vermeiden. Kaliumpermanganat ist brandfördernd (O), jeden Kontakt mit brennbaren Stoffen vermeiden.

Entsorgung: Reaktionslösung in Sammelbehälter für anorganische Säuren. Kristallisationslaugen in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral). Die Mangandioxidrückstände sind in Behältern für schwermetallhaltige Feststoffe zu sammeln.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 1,0 h; Reaktionsdauer: 1,0 h; Aufarbeitung: 1,5 h.

## Betriebsanweisung

### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
4-Chlorbenzoesäure	156,57	240	275	Xn	22	26-36
4-Chlortoluol	126,59	6-8	161-63	Xn, N	20-51/53	24/25-61
Kaliumpermanganat	158,04	240		Xn, O, N	8-22-50/53	60-61
Mangandioxid		535		Xn	20-22	25
Methyltriethylammonium-chlorid	446,25		> 240	Xn	22-36/38	
Natriumcarbonat	165,99	854	1600	Xi	36	22-26
Natriumhydrogensulfit, - 39%-ig		-44	146	Xn	22-31	25-46
Ethanol	46,07	-114,5	78,3	F	11	16
Schwefelsäure, halbkonzentriert			> 119	C	35	26-30-36/37/39-45

### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnahmen		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
4-Chlorbenzoesäure	D	B	WK	W	L	WEA	WCSchP
4-Chlortoluol	AD	BHK	WK	W	L	WEA	WCSchP
Kaliumpermanganat	TDK	BHK	WK	WA		WA	
Mangandioxid	TDK	BHK	WK	WVA	L	W	
Methyltriethylammonium-chlorid	D	BHK	WK	WA	L	WEA	WCSchP
Natriumcarbonat	DT	B	WK	WA	L	WEA	
Schwefelsäure,	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	Nicht Wasser
Ethanol	ADL	BHK	WK	WA	L	WA	CSchP
Natriumhydrogensulfit - 39%-ig	DL	BHK	WK	WA	L	WEA	

### 3. Präparat: Naturstoff

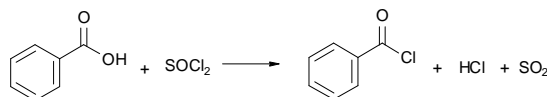
Isolierung eines Naturstoffes. Die Vorschrift wird vom Assistenten ausgegeben. Es ist kein Protokoll zu schreiben.

## 4. Präparat: Benzoylchlorid

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 1:

Benzoylchlorid→Benzoessäureethylester→p Bromanisol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid→5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Reaktion:



Ansatz:

17,8 g Benzoessäure ;  
15,9 ml Thionylchlorid ;  
100 ml 2 N Natronlauge

Vorschrift:

Nachdem die Benzoessäure mit frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt wurde, soll die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt werden. Dabei entstehen SO<sub>2</sub> und HCl, die durch Einleiten in 2 N Natronlauge neutralisiert werden müssen. Die Reaktion dauert ca. 75 Minuten (Beobachtung der Gasentwicklung). Danach wird ein mit CaCl<sub>2</sub> gefülltes Trockenrohr aufgesetzt und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur Produktaufarbeitung wird das überschüssige Thionylchlorid unter Normaldruck bzw. leichtem Vakuum und das Benzoylchlorid unter Vakuum abdestilliert.

Literatur: Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, **1999**, 462

Produkt: Benzoylchlorid: Sdp.: 196°C (71°C/9 Torr);  $\eta$  = 1,5537 (20°C).

Ausbeute: 80 %

Mechanismus: Darstellung eines Carbonsäurehalogenids durch Umsetzung mit Thionylchlorid

Bemerkungen: Ätzende Verbindungen sind nicht abzuwiegen, sondern abzumessen (Thionylchlorid). Aus dem gleichen Grund ist von Benzoylchlorid weder ein Brechungsindex zu bestimmen noch ein IR-Spektrum anzufertigen. Unbedingt ist beim Aufbau auf die richtige Anordnung der Gaswaschflaschen zu achten. Die Apparatur muss vor dem Beginn des Versuches vom Assistenten abgenommen werden. Sie muss unbedingt auf Dichtheit geprüft werden.

Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 5: Benzoessäureethylester.

Gefährdung : Thionylchlorid und Natriumhydroxid wirken ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen, Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Benzoessäure ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden.

Entsorgung: Rückstand der Reaktionslösung und Thionylchlorid werden sehr vorsichtig unter Kühlung und intensivem Rühren in Natronlauge eingetragen. Reaktionslösung (unbedingt pH-Wert prüfen) dann in Sammelbehälter für Laugen und Laugengemische. Alle verwendeten Glasgeräte sind vor dem Waschen unter dem Abzug einige Zeit in eine leicht alkalische Waschlösung zu legen.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 1,0 h ; Reaktionsdauer: 2,0 h ; Aufarbeitung: 2,5 h.

## Betriebsanweisung

### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelz- punkt °C	Siede- punkt °C	Gefahrstoff- symbol	R-Sätze	S-Sätze
Benzoesäure	122,12	121-123	249	Xn	22-36	24
Benzoylchlorid	140,57	-1	197	C	34	26-45
Thionylchlorid	118,97	-104	76	C	14-20/22-29-35	26—36/37/39-45
Natriumhydroxid	40,0	324	1390	C	35	26-37/39-45
Calciumchlorid	110,99	772	>1600	Xi	36	22-24

### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
Benzoesäure	ADL	BHK	KW	WA	L	WA	WCSchP
Benzoylchlorid	AC	BHK	KW	WA	LA	WA	PSch
Thionylchlorid	ADTKL	BHK	WA	WA	LA	WA	TC
Natriumhydroxid	TD	BHK	WA	WA	LA	WA	PCSand
Calciumchlorid	ADL	BHK	WA	WA	L	WEA	

Allgemeine Schutzmaßnahmen		Körperschutzmaßnahmen		Störverhalten/ Maßnahmen bei kleinen Unfällen	
A	Arbeiten nur unter dem Abzug	A	Atemschutzmaske mit Filter	T	Trockenlöscher verwenden
D	Behälter dicht verschlossen halten	B	Schutzbrille	W	mit Wasser löschen
K	Behälter kühl aufbewahren	G	Gesichtsschutzschirm	F	mit flüssigkeitsbindendem Mittel aufnehmen
L	Aufbewahrung und Verarbeitung an gut belüfteten Ort	H	Schutzhandschuhe	C	CO <sub>2</sub> -Löscher verwenden
S	Sichern mit Schutzscheibe	K	Schutzkittel oder Schürze	S	Mit Sand löschen
T	Behälter trocken halten			Sch	Schaumlöscher
G	Behälter im Gefrierschrank lagern			P	Pulverlöscher

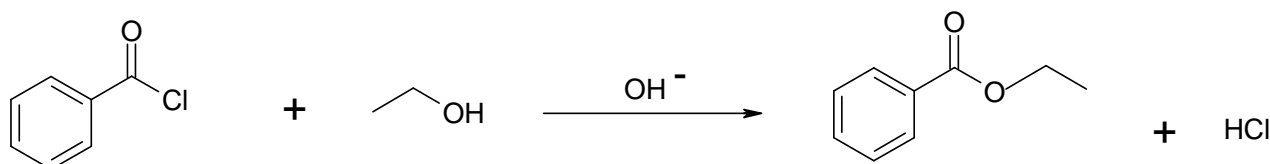
Anweisungen zur Ersten Hilfe							
bei Hautkontakt		bei Augenkontakt		bei Inhalation		bei Verschlucken	
K	Kontaminierte Kleidung sofort entfernen	T	gesondert aufgeführte Augentropfen benutzen	L	Frischluft zuführen	F	gesondert aufgeführte Flüssigkeit trinken
F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	B	Atmung kontrollieren, künstliche Beatmung	W	Wasser trinken
W	mit Wasser spülen, waschen oder duschen	W	mit Wasser spülen	A	Arzt aufsuchen	A	Arzt aufsuchen
V	Verband als Infektionsschutz erforderlich	V	Augenverband erforderlich	D	Dexamethason-Spray anwenden	E	Erbrechen auslösen
A	Arzt aufsuchen	A	Augenarzt aufsuchen			K	Aktivkohleschlammung trinken

## 5. Präparat Benzoessäureethylester

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 2:

Benzoylchlorid → Benzoessäureethylester → p-Bromanisol → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid → 5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Reaktion:



Ansatz: 14,0 g Benzoylchlorid;  
15 ml Ethanol;  
20%-ige NaOH  
Methylrot in Aceton, Diethylether, pH-Papier

Vorschrift: Ethanol und Benzoylchlorid werden in einer Rückflussapparatur unter starkem Rühren mit 20%-iger Natronlauge so lange versetzt, bis der zugesetzte Indikator (Methylrot in Aceton) von rotviolett (rotbraun) nach bräunlichgelb (Umschlagsbereich pH 4,5 - 6,2) umschlägt. Die Zugabe der Natronlauge wird erst beendet, wenn die Farbe, auch nach einiger Zeit, bräunlichgelb bleibt und der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Es soll eine Kontrolle mit pH-Papier erfolgen. Danach wird noch 30 min bei 70°C gerührt.

Zur Abtrennung des Esters aus der Reaktionslösung wird nach Abkühlung dreimal mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte sollen zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet werden. Nach Abtrennung des Diethylethers wird über eine kleine Destillierbrücke destilliert.

Literatur: nach Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, **1999**, 446

Produkt: Benzoessäureethylester,  $K_P$ : 214°C (95°C/17 Torr);  $n$ : 1,5057 (20°C)

Ausbeute: 90%

Mechanismus: Veresterung durch Alkoholyse eines Carbonsäurehalogenids

Bemerkungen: Länger gelagertes Benzoylchlorid ist vor Verwendung zu destillieren. Eine Verseifung des gebildeten Esters wird vermieden, wenn immer in Nähe des Neutralpunktes gearbeitet wird.

Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 6: 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol.

Gefährdung: Benzoylchlorid und Natriumhydroxid wirken ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Diethylether ist hochentzündlich (F+), Ethanol ist leichtentzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten.

Entsorgung: Reaktions- und Waschlösungen in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral). Diethylether sowie Destillationsvorlauf und -rückstand in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel. Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 0,5 h ; Reaktionsdauer: 2,0 h ; Aufarbeitung: 2,5 h.



## Betriebsanweisung

### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Benzoesäureethylester	150,18	-35	213-15			
Benzoylchlorid	140,57	-1	197	C	34	26-45
Natriumhydroxid	40	324	1390	C	35	26-37/39-45
Ethanol	46,07	-114,5	78,3	F	11	16
Diethylether	74,12	-116	34	F+, Xn	12-19-22-66	9-16-29-33
Natriumsulfat	142,04	888				

### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
Benzoesäureethylester (Ethylbenzoat)	DL	BK	WK	W	L	WE	WCSchP
Ethanol	DKL	BHK	WK	WA	L	WA	CSchP
Natriumhydroxid	TD	BHK	WA	WA	LA	WA	PCSand
Benzoylchlorid	AC	BHK	KW	WA	LA	WA	PSch
Diethylether	ADL	BHK	WK	WA	LB	FA	PSch
Natriumsulfat	AD	BK	W	W	L		

Allgemeine Schutzmaßnahmen		Körperschutzmaßnahmen		Störverhalten/ Maßnahmen bei kleinen Unfällen	
A	Arbeiten nur unter dem Abzug	A	Atemschutzmaske mit Filter	T	Trockenlöscher verwenden
D	Behälter dicht verschlossen halten	B	Schutzbrille	W	mit Wasser löschen
K	Behälter kühl aufbewahren	G	Gesichtsschutzschirm	F	mit flüssigkeitsbindendem Mittel aufnehmen
L	Aufbewahrung und Verarbeitung an gut belüfteten Ort	H	Schutzhandschuhe	C	CO <sub>2</sub> -Löscher verwenden
S	Sichern mit Schutzscheibe	K	Schutzkittel oder Schürze	S	Mit Sand löschen
T	Behälter trocken halten			Sch	Schaumlöscher
G	Behälter im Gefrierschrank lagern			P	Pulverlöscher

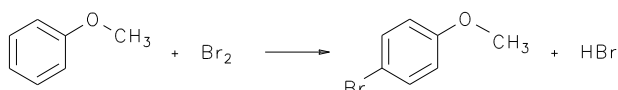
Anweisungen zur Ersten Hilfe							
bei Hautkontakt		bei Augenkontakt		bei Inhalation		bei Verschlucken	
K	Kontaminierte Kleidung sofort entfernen	T	gesondert aufgeführte Augentropfen benutzen	L	Frischluft zuführen	F	gesondert aufgeführte Flüssigkeit trinken
F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	B	Atmung kontrollieren, künstliche Beatmung	W	Wasser trinken
W	mit Wasser spülen, waschen oder duschen	W	mit Wasser spülen	A	Arzt aufsuchen	A	Arzt aufsuchen
V	Verband als Infektionsschutz erforderlich	V	Augenverband erforderlich	D	Dexamethason-Spray anwenden	E	Erbrechen auslösen
A	Arzt aufsuchen	A	Augenarzt aufsuchen			K	Aktivkohleschlammung trinken

## 6. Präparat. 4-Bromanisol

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 3:

Benzoylchlorid → Benzoessäureethylester → p Bromanisol → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol → 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid → 5'-O-Dimethoxytritylthymidin

### Reaktion:



Ansatz: 16,2 g Anisol;

6,3 ml Brom;

70 ml Chloroform

Natriumhydrogensulfit, Natriumhydroxid, Natriumsulfat

Vorschrift: Anisol wird in Chloroform gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird unter intensiven Rühren Brom, gelöst in 15 ml Chloroform, langsam so zugetropft, dass die Temperatur des Gemisches stets bei 0° bis 5°C bleibt. Der sich entwickelnde Bromwasserstoff muss aufgefangen werden. Nachdem das Brom zugegeben ist, rührt man noch 2 Stunden zur Vervollständigung der Reaktion bei dieser Temperatur.

Nach Stehen über Nacht wäscht man zweimal mit je 25 ml Wasser, das etwas Natriumhydrogensulfit enthält, einmal mit 25 ml 10%-iger Natronlauge und wiederum zweimal mit je 25 ml Wasser. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform abgetrennt und die verbliebene Reaktionslösung im Vakuum über eine kleine Destillationsbrücke mit kurzer Vigreux-Kolonnen destilliert.

Literatur: nach Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, **1999**, 351 – 352

Produkt: 4-Bromanisol: Schmp.: 11°C; Sdp.: 215°C (108°C/20 Torr); n = 1.5605 (20°C)

Ausbeute: 70%

Mechanismus: elektrophile Substitution an Aromaten - Halogenierung

Bemerkungen: Beim Umgang mit Brom unbedingt Handschuhe tragen. Bei Hautkontakt mit Natriumbicarbonatlösung abwaschen. Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 7: 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol.

Gefährdung: Brom ist sehr giftig (T+), jeglichen Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Brom wirkt ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Chloroform ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden.

Entsorgung: Destillationsvorlauf- und -rückstand sowie Chloroform in Sammelbehälter für halogenhaltige, organische Lösungsmittel. Die Waschlösungen sind vor der Entsorgung zu neutralisieren.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 1,0 h; Reaktionsdauer: 2,0 h sowie über Nacht stehen lassen; Aufarbeitung: 3,0 h.

### Betriebsanweisung

1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

	Molmasse	Schmelz-	Siede-	Gefahrstoff-		
--	----------	----------	--------	--------------	--	--

Substanz	g/mol	punkt °C	punkt °C	symbol	R-Sätze	S-Sätze
4-Bromanisol	187,04	10	223			
Anisol	108,14	-37	156		10	S16-24
Brom	159,82	-7	58,8	T+, C, N	26-35-50	7/9-26-45-61
Chloroform	119,38	-63	61	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
Natriumhydroxid	40,00	324	1390	C	35	26-37/39-45
Bromwasserstoff, in Lösung, 47 %		-11	126	C	34-37	7/9-26-36/37/39-45
Natriumhydrogensulfit - 39%-ig		-44	146	Xn	22-31	25-46
Natriumsulfit	126,04	>500				
Natriumsulfat	142,04	888				

## 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
4-Bromanisol	DL	BH	WK	W	L	WE	PSchFeuerl. PG u. K
Anisol	DL	BHK	WK	WA	LA	WA	PSch
Brom	ATDKL	BHK	WK*	WA	LA	WA	
Chloroform	ADKL	BHK	WK	WA	LBA	FKA	
Natriumhydroxid	TD	BHK	WFK	WA	LA	WA	CPSch
HBr in Wasser, 47 %	AD	BK	WK	WA	LA	WA	WSch
Natriumhydrogensulfit-39%-ig	DL	BHK	WK	WA	L	WEA	
Natriumsulfit	DL	BK	WK	WA	L	WEA	
Natriumsulfat	AD	BK	W	W	L		

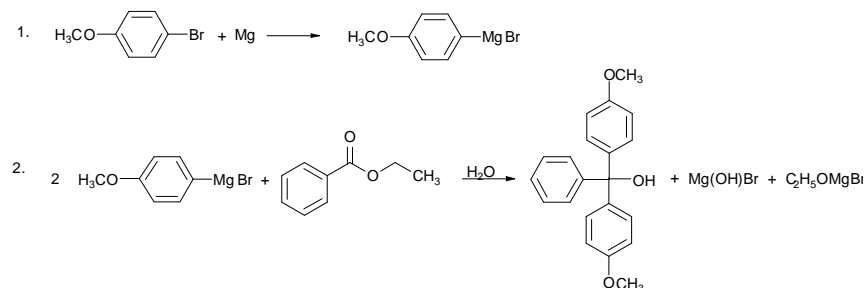
\* mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung spülen

## 7. Präparat 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 4:

Benzoylchlorid→Benzoessäureethylester→p Bromanisol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid→5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Reaktion:



Ansatz:

1,7 g Mg-Späne;  
8,7 ml 4-Bromanisol;  
28,8 ml absolutes Tetrahydrofuran (THF);  
4,5 g Benzoessäureethylester;  
50 ml Diethylether, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung  
Iod, Schwefelsäure, Natriumsulfat, Toluol

Vorschrift: Die Magnesiumspäne werden mit 7 ml absolutem Tetrahydrofuran übergossen und mit 0,7 ml 4-Bromanisol unter kräftigen Rühren versetzt. Das Anspringen der Reaktion macht sich durch eine leichte Trübung der Lösung und durch Erwärmen des Tetrahydrofurans bemerkbar. Sollte die Reaktion nicht anspringen, gibt man zum Reaktionsgemisch 1-2 Körnchen Iod und erwärmt leicht mit dem Fön. Nach dem Anspringen wird das restliche 4-Bromanisol, gelöst in 17,5 ml absolutem Tetrahydrofuran, unter Rühren so zutropft, dass das Tetrahydrofuran gelinde siedet. (Wird die Reaktion zu heftig, kühlt man den Kolben mit Wasser.) Gegen Ende der Zugabe wird zum Sieden erhitzt, bis sich praktisch alles Magnesium gelöst hat (etwa 30min). Anschließend wird zu der Grignard-Reagens-Lösung sofort nach dem Abkühlen unter Rühren der in 4,3 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöste Benzoessäureethylester getropft. Die Zugabe des Esters muss langsam erfolgen, um die exotherme Reaktion durch gelegentliches Kühlen unter Kontrolle zu halten. Während des Zutropfens beginnt sich in der Regel ein weißer Niederschlag abzuscheiden. Nach beendeter Zugabe erhitzt man unter Rühren 30 min auf dem Wasserbad, kühlt ab, hydrolysiert durch Zugabe von 30 g zerstoßenem Eis und gibt soviel 10%-ige Schwefelsäure (etwa 50 ml) zu, bis sich der entstandene Niederschlag gerade löst. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat mit Hilfe des Rotationsverdampfer eingengt. Das sirupöse Produkt wird zur Entfernung der letzten Wasserspuren in Toluol gelöst, in einen ausgewogenen 50-ml-Rundkolben überführt und zur Abtrennung des Wassers als Azeotrop mit dem Toluol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird in diesem Kolben ohne weitere Aufarbeitung für die Darstellung von 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid eingesetzt.

Literatur: nach Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, **1999**, 543-545

Produkt: 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol : Schmp.: 76-77°C

Ausbeute: 65%

Mechanismus: Nucleophile Addition einer magnesiumorganischen Verbindung ( Grignard-Reagens) an eine Carbonylverbindung (Benzoessäureester) unter Bildung eines tertiären Alkohols

**Bemerkungen:** Absolutes Tetrahydrofuran wird durch mehrtägiges Stehen über Kaliumhydroxid, Abfiltrieren und Destillieren erhalten und über festem Kaliumhydroxid oder Molekularsieb 4A aufbewahrt.

Bei der Herstellung der Grignardverbindung ist es wichtig, die Umsetzung durch Kühlung in mäßigen Grenzen zu halten, da bei zu stürmischem Verlauf erhebliche Mengen der entsprechenden Biphenylverbindung entstehen können.

Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 8: 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid.

**Gefährdung:** Toluol ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Tetrahydrofuran wirkt reizend (Xi), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Augen und Haut vermeiden. Magnesium, Tetrahydrofuran und Toluol sind leichtentzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten.

**Entsorgung:** Reaktionslösung in Sammelbehälter für anorganische Säuren. Waschlösungen in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral). Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen. Tetrahydrofuran und Toluol in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel.

**Zeitaufwand:** Apparaturaufbau: 0,5 h; Reaktionsdauer: 2,0 h; Aufarbeitung: 3,5 h. Das Tetrahydrofuran muß zwei bis drei Tage vor dem Versuch absolutiert werden - Zeitaufwand: 3h.

#### Betriebsanweisung

##### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Magnesium, (Späne)	24,31	651	1107	F	11-15	7/8-43.6
4-Bromanisol	187,04	10	223			
Benzoesäureethylester	150,18	-35	213-15			
Tetrahydrofuran,	72,11	-108,5	65-66	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Toluol	92,14	-95	111	Xn, F	11-20	16-25-29-33
Kaliumhydroxid	56,11	360	1320	C	22-35	26-36/37/39-45
Schwefelsäure, konz.	98,08	-15	310	C	35	26-30-45
Schwefelsäure, 25 %	98,08		103	C	35	26-30-36/37/39-45
Diethylether	74,12	-116	34	F+, Xn	12-19-22-66	9-16-29-33
Natriumhydrogencarbonat	84,1	270				

##### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

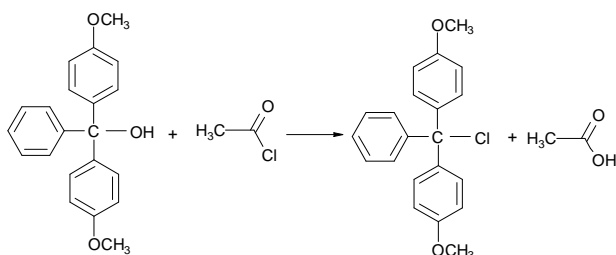
Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati	Verschl	
Magnesium, (Späne)	TD	BK		W	L	WEA	Metallbrandpulver, Feuerl. PM
4-Bromanisol	DL	BH	WK	W	L	WE	PSchFeuerl. PG u. K
Benzoesäureethylester	DL	BHK	W	WA	LB	KA	CTW
Tetrahydrofuran	ADL	BHK	WK	WA	L	WEA	PschFeuerl. P u. K, Sprühw.
Toluol	ADKL	BHK	WK	W	LA	A	PSch
Kaliumhydroxid	TD	BHK	WK	WA	LA	WA	
Schwefelsäure,	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	Nicht Wasser
Diethylether	ADL	BHK	WK	WA	LB	FA	PSch
Natriumhydrogencarbonat	AD	BK	W	W	L		

## 8. Präparat 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 5:

Benzoylchlorid→Benzoessäureethylester→p Bromanisol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid→5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Reaktion:



Ansatz: 8,0 ml abs. Toluol;

7,95 ml Acetylchlorid (frisch destilliert);

9,6 g 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol;

9,5 ml Cyclohexan

Paraffin, Calciumchlorid

Vorschrift: Das 4,4'-Dimethoxytriphenylcarbinol wird in Toluol gelöst, mit 7,7 ml frisch destilliertem Acetylchlorid versetzt und 2,5 h unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Die bei der Reaktion entstandene Essigsäure und das Lösungsmittel werden danach abdestilliert. Der Rückstand wird in 0,25 ml Acetylchlorid und 9,5 ml Cyclohexan unter Rückfluss erwärmt, bis er sich vollständig gelöst hat. Bei Raumtemperatur lässt man nun das Produkt über Nacht im Dunkeln auskristallisieren. Die gelblich-braunen Kristalle werden vom Kolbenboden mit einem Spatel gelöst und das Lösungsmittel vorsichtig abdekandiert. Nach Zugabe von wenige Millilitern frischem Cyclohexan werden die Kristalle durch kräftiges Schütteln des Kolbens bis zur Farblosigkeit gewaschen. Eventuell muss der Vorgang wiederholt werden. Dabei nicht zu lange und zu intensiv schütteln, sondern Cyclohexan zugeben, schwenken und abgießen. Die so erhaltenen weißen Kristalle werden sehr schnell saugfiltriert, sehr schnell in eine Porzellanschale überführt und im Eksikkator über Paraffin und Calciumchlorid längere Zeit im Vakuum unter Lichtausschluss getrocknet. Es ist immer darauf zu achten, dass das Produkt nicht lange an der Luft steht! Vom Produkt soll kein IR angefertigt werden!

Literatur: nach *VOGEL's Textbook of practical organic chemistry*, Longman (4.Auflage) **1978**, 815

Produkt: 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid (4,4'-Dimethoxytritylchlorid bzw. DMT-chlorid): Smp.: 120-123°C

Ausbeute: 70%

Mechanismus: Nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom – Ersatz der Hydroxygruppe in Alkoholen durch anorganische Säurereste. Darstellung einer regioselektiven, säurelabilen OH-Schutzgruppe.

Bemerkungen: Toluol wird durch azeotrope Destillation (großen Vorlauf nehmen) absolutiert und danach über Mol-sieb 4A aufbewahrt. Acetylchlorid muß am Tag vorher bei Normaldruck destilliert werden.

DMT-chlorid ist feuchtigkeitsempfindlich! An der Luft zerfallen die Kristalle langsam und färben sich dadurch leicht rosa (Rückreaktion). Es ist beim Waschen der Kristalle mit Cyclohexan und beim Abfiltrieren darauf zu achten, dass stets ein dünner Lösungsmittelfilm die Kristalle vor Luftfeuchtigkeit schützt. Daher so abfiltrieren, dass sich zunächst immer eine dünne Lösungsmittelschicht über den Kristallen befindet, erst zum Schluss bis zur leichten

Feuchte absaugen. Anschließend schnell in den bereits vorbereiteten Exsikkator überführen (Exsikkator mit Calciumchlorid und Paraffin befüllen, Wasserstrahlpumpe anschließen), so dass gleich Vakuum angelegt werden kann.

Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 9: 4,4'-Dimethoxytriphenylthymidin. Vom Produkt kein IR anfertigen!

Gefährdung: Acetylchlorid wirkt ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen, Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Toluol, Acetylchlorid und Cyclohexan sind leicht entzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten. Toluol ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden.

Entsorgung: Toluol und Essigsäure in den Sammelbehälter für halohalogenfreie, organische Lösungsmittel. Die Kristallisationslaugen in den Sammelbehälter für halogenhaltige, organische Lösungsmittel.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 0,5 h; Reaktionsdauer: 2,5 h; Aufarbeitung: 2,5 h. Toluol muß zwei bis drei Tage vor dem Versuch absolutiert und Acetylchlorid destilliert werden - Zeitaufwand: 3,0 h.

#### Betriebsanweisung

##### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid	338,84	120-123			22-24/25	
Toluol	92,14	-95	111	Xn, F	11-20	16-25-29-33
Acetylchlorid	78,75	-112	52	F, C	11-14-34	9-16-26-45
Cyclohexan	84,16	6	81	F, Xn, N	11-38-50/53-65-67	9-16-33-60-61-62
Essigsäure	60,05	10	118	C	10-35	23.2-26-36/37/39-45
Calciumchlorid	110,99	772	>1600	Xi	36	22-24
Paraffin			>300			
Dimethoxytriphenylcarbinol		76-77				

##### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid	AD	BHK					
Toluol	ADKL	BHK	WK	W	LA	A	PSch
Acetylchlorid	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	CP
Cyclohexan	ADKL	BHK	WK	WA	L	FA	CSchP
Essigsäure	ADL	BK	WK	WA	LA	WA	WCSchP
Calciumchlorid	ADL	BHK	WA	WA	L	WEA	
Paraffin	ADL	BK	WK	W	LA		PSch
Dimethoxytriphenylcarbinol	AD	BK					

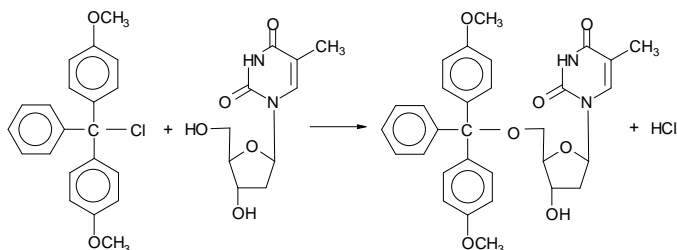


## 9. Präparat: 5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Darstellung eines DMT-geschützten Nucleosids (6-Stufen-Präparat), Stufe 5:

Benzoylchlorid→Benzoessäureethylester→p Bromanisol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylcarbinol→4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid→5'-O-Dimethoxytritylthymidin

Reaktion:



Ansatz: 177 mg Thymidin;

0,7 ml abs. Pyridin; 9 mL Pyridin

274 mg 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid

Methanol, Cyclohexan, Chloroform, Toluol, Natriumsulfat

Vorschrift: Um letzte Spuren Wasser aus dem Thymidin zu entfernen, wird es dreimal mit jeweils 3 mL Pyridin coevaporiert. (Zugabe des Pyridins und Abdampfen mit Hilfe des Rotationsverdampfers.) Dann wird es in einem 10-ml-Rundkolben in absolutem Pyridin suspendiert, mit 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur 1-1,5 h gerührt. Eventuell ungelöstes 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid soll durch Schütteln des Kolbens vom Rand gelöst werden. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe einiger Tropfen Methanol. Der mit Hilfe des Rotationsverdampfers eingedampfte Rückstand (Sirup) wird in 1,5 ml Chloroform aufgenommen und mehrmals mit wenig Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgetrennt und das Rohprodukt (wahrscheinlich ein Brei) in einem Gemisch aus Toluol und Cyclohexan umkristallisiert indem man es in der Siedehitze in so wenig wie möglich Toluol löst. Noch in der Siedehitze gibt man tropfenweise Cyclohexan zu bis zur leichten Trübung. Während der anschließenden Abkühlung auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt aus. Das Produkt soll unter Unterdruck mit Hilfe der Ölpumpe getrocknet werden.

Literatur: nach G.S.GAFFNEY und R.A.JONES, *J.Am.Chem.Soc.* **104** (1982), 1316-1319

Produkt: 5'-O-Dimethoxytritylthymidin: Schmp.: 110 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 75 %

Mechanismus: Nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom - Veretherung. Gewinnung eines geschützten, monofunktionellen DNA-Synthese-Bausteins.

Bemerkungen: Als Edukt wird Präparat 8 - 4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid - eingesetzt. Es muss sehr schnell eingewogen und zugegeben werden. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dazu wird jeweils nach 30, 60 und 90 Minuten ein Tropfen des Reaktionsgemisches entnommen und mit 1 Tropfen Methanol versetzt. Als Fließmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 95:5. Die Detektion erfolgt mit UV-Licht und in einem Ninhydrin - Tauchbad.

Gefährdung: Methanol ist giftig (T), jeglichen Kontakt mit dem menschlichen Körper sowie Einatmen der Dämpfe vermeiden. Pyridin, Dichlormethan und Toluol sind gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Pyridin, Cyclohexan, Methanol und Toluol sind leicht entzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fern halten.

Entsorgung: Die wässrigen Phasen (enthalten Pyridin) und Destillationsrückstand (nach Neutralisation ) in Sammelbehälter für halogenfreie Lösungsmittel. Die Kristallisationslaugen in den Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel.

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 0,5 h; Reaktionsdauer: 1,5 h; Aufarbeitung: 1,5 h.

### Betriebsanweisung

#### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Natriumsulfat	142,04	888				
Toluol	92,14	-95	111	Xn, F	11-20	16-25-29-33
Cyclohexan	84,16	6	81	F, Xn, N	11-38-50/53-65-67	9-16-33-60-61-62
4,4'-Dimethoxytriphenylmethylchlorid	338,84	120-123			22-24/25	
Thymidin	242,23	184-190				
5'-O-Dimethoxytritylthymidin		110 (Z)				
Pyridin	79,10	-42	115	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Methanol	32,04	-98	64,5	T, F	11-23/24/25-39/23/25	2-7-16-36/37-45
Chloroform	119,38	-63	61	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37

#### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
Thymidin	DL	BHK	KW	W	L	W	WT
Pyridin	ADL	BHK	KW	WA	L	WEA	CSchP
Methanol	ADL	BHK	WK	WA	LB	EFA	PSch
Chloroform	ADKL	BHK	WK	WA	LBA	FKA	
Toluol	ADKL	BHK	WK	W	LA	A	PSch
Cyclohexan	ADKL	BHK	WK	WA	L	FA	CSchP
Natriumsulfat	AD	BK	W	W	L		

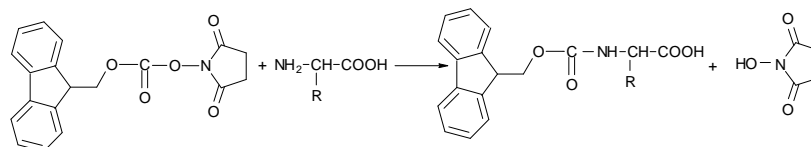
Allgemeine Schutzmaßnahmen		Körperschutzmaßnahmen		Störverhalten/ Maßnahmen bei kleinen Unfällen	
A	Arbeiten nur unter dem Abzug	A	Atemschutzmaske mit Filter	T	Trockenlöscher verwenden
D	Behälter dicht verschlossen halten	B	Schutzbrille	W	mit Wasser löschen
K	Behälter kühl aufbewahren	G	Gesichtsschutzschirm	F	mit flüssigkeitsbindendem Mittel aufnehmen
L	Aufbewahrung und Verarbeitung an gut belüfteten Ort	H	Schutzhandschuhe	C	CO <sub>2</sub> -Löscher verwenden
S	Sichern mit Schutzscheibe	K	Schutzkittel oder Schürze	S	Mit Sand löschen
T	Behälter trocken halten			Sch	Schaumlöscher
G	Behälter im Gefrierschrank lagern			P	Pulverlöscher

Anweisungen zur Ersten Hilfe							
bei Hautkontakt		bei Augenkontakt		bei Inhalation		bei Verschlucken	
K	Kontaminierte Kleidung sofort entfernen	T	gesondert aufgeführte Augentropfen benutzen	L	Frischluft zuführen	F	gesondert aufgeführte Flüssigkeit trinken
F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	F	mit gesondert aufgeführter Flüssigkeit waschen oder spülen	B	Atmung kontrollieren, künstliche Beatmung	W	Wasser trinken
W	mit Wasser spülen, waschen oder duschen	W	mit Wasser spülen	A	Arzt aufsuchen	A	Arzt aufsuchen
V	Verband als Infektionsschutz erforderlich	V	Augenverband erforderlich	D	Dexamethason-Spray anwenden	E	Erbrechen auslösen
A	Arzt aufsuchen	A	Augenarzt aufsuchen			K	Aktivkohleschlamm-trinken

## 10. Präparat N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-glycin und N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-alanin

Im Versuch sollen die Aminosäuren Glycin oder L-Alanin mit der Schutzgruppe 9-Fluorenylmethyl-N-succinimidylcarbonat (Fmoc-ONSu) umgesetzt werden.

### Reaktion:



### Ansatz:

#### 1. Ansatz:

68 mg Glycin  
2 ml Dioxan;  
2,5 ml 10%ige Natriumcarbonatlösung;  
318 mg 9-Fluorenylmethyl-N-succinimidylcarbonat (Fmoc-ONSu);  
konz. Salzsäure; Diethylether; Chloroform; Methanol  
Methanol

#### 2. Ansatz:

80 mg L-Alanin  
2 ml Dioxan;  
2,5 ml 10%ige Natriumcarbonatlösung  
318 mg 9-Fluorenylmethyl-N-succinimidylcarbonat (Fmoc-ONSu);  
konz. Salzsäure; Diethylether; Chloroform;

Vorschrift: In einem 10-ml-Rundkolben mit Stopfen und kleinem Magnetrührstäbchen wird die Aminosäure in Dioxan und 10 %iger Natriumcarbonatlösung unter Eiskühlung suspendiert. Unter intensiven Rühren werden 318 mg 9-Fluorenylmethylsuccinimidylcarbonat (Fmoc-ONSu), gelöst in 1 ml Dioxan, mit einer Pasteurpipette im Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nun für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von 10 ml Wasser. Danach wird die Reaktionslösung dreimal mit 15 ml Diethylether extrahiert und die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert (pH = ca. 3), wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Nun wird die wässrige Phase zweimal mit je 15 mL mit Diethylether extrahiert. Es muss kräftig geschüttelt werden, damit sich der Niederschlag vollständig löst. Die vereinigten organischen Phasen sollen über Natriumsulfat trocknen. Dann wird der Diethylether abgetrennt und der Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen. Durch Zugabe von Petrolether wird das Produkt zur Fällung gebracht (eventuell zum Auskristallisieren in den Kühlschrank stellen). Es wird saugfiltriert und im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

### Literatur:

nach E. Atherton und R. C. Sheppard, *Solid phase peptide synthesis - A practical approach*, IRL-Press (Oxford) **1989**, 47-61

### Produkt:

N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-glycin : Schmp.: 174-175°C;  
N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-alanin: Schmp.: 147-150°C

Ausbeute: 85 %

Mechanismus: Schutzgruppenchemie - Schutz der NH<sub>2</sub>-Gruppe einer Aminosäure durch Bildung eines Carbonsäurederivates. Darstellung von alpha-N-geschützten Peptidsynthese-Bausteinen.

Bemerkungen: Die Reinheit des Produkts wird dünnschichtchromatographisch überprüft. Bedingungen: Silicagelfolien; Laufmittel: Chloroform: Methanol: Essigsäure (90: 8: 2); Detektion: UV-Licht oder kurzes Tauchen in ein Ninhydrin-Tauchbad und Erwärmen mit dem Heißluftföhn.

**Gefährdung:** Methanol ist giftig (T), jeglichen Kontakt mit dem menschlichen Körper sowie Einatmen der Dämpfe vermeiden. Chloroform und Dioxan sind gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Salzsäure und Essigsäure wirken ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen, Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Salzsäure und Natriumcarbonat wirken reizend (Xi), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Augen und Haut vermeiden. Diethylether ist hochentzündlich (F+), Dioxan und Methanol sind leicht entzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten.

**Entsorgung:** Reaktionslösung (nach Neutralisation) in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel. Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen. Die Kristallisationslaugen in den Sammelbehälter für halogenhaltige, organische Lösungsmittel.

**Zeitaufwand:** Apparaturaufbau: 1,0 h; Reaktionsdauer: 1,5 h; Aufarbeitung: 3,0 h.

### Betriebsanweisung

#### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Natriumsulfat	142,04	888				
Salzsäure, >25 %		-70	107	C	34-37	26-36/37/39-45
Essigsäure	60,05	10	118	C	10-35	23.2-26-36/37/39-45
Natriumcarbonat	165,99	854	1600	Xi	36	22-26
Methanol	32,04	-98	64,5	T, F	11-23/24/25-39/23/25	2-7-16-36/37-45
Chloroform	119,38	-63	61	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
Diethylether	74,12	-116	34	F+, Xn	12-19-22-66	9-16-29-33
Glycin	75,07	232-236				
L-Alanin	89,09	265-297				
9-Fluorenylmethyl-N-succinimidyl-carbonat,	337,34	145-148				
Dioxan	88,11	12	101,5	Xn, F	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46

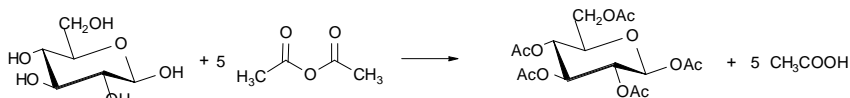
#### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
Glycin	DT	BK	W	W	L		
L-Alanin	DT	BK	W	W	L		
9-Fluorenylmethyl-N-succinimidyl-carbonat	DT	BK	WK	W	L	WE	WCSchP
Dioxan	ADL	BHK	WK	WA	L	WF	WCSchP
Chloroform	ADKL	BHK	WK	WA	LBA	FKA	
Diethylether	ADL	BHK	WK	WA	LB	FA	PSch
Methanol	ADL	BHK	WK	WA	LB	EFA	PSch
Salzsäure > 25 %	ADL	BHK	WFK	WA	LA	WA	
Essigsäure	ADL	BK	WK	WA	LA	WA	WCSchP
Natriumcarbonat	DT	BK	WK	WA	L	WEA	

## 11. Präparat Pentaacetyl-β-D-glucose (Glucosepentaacetat)

Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (2-Stufen-Präparat): Stufe 1

Reaktion:



Ansatz: 25 ml (0,26 mol) Essigsäureanhydrid;

5,15 g (0,024 mol) D-Glucose Monohydrat;

1 Tropfen konz. Schwefelsäure in 1 ml Essigsäureanhydrid gelöst (Kat.)

Ethanol (frisch destilliert), 210 ml Dichlormethan, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumsulfat

Vorschrift: 25 ml Essigsäureanhydrid und 5,15 g Glucose-Monohydrat werden unter Kühlung (Eiswasser) und kräftigem Rühren suspendiert. Dazu tropft man langsam 1 Tropfen Schwefelsäure, gelöst in 1 ml Acetanhydrid, - 15 Tropfen, dann 1 min warten, wieder 15 Tropfen, dann 1 min warten u.s.w. Nach Zugabe wird 30 min gerührt, im Eisbad, aber ohne weitere Zugabe von Eis. Dann wird das Eisbad gegen ein Wasserbad (Raumtemperatur) ausgetauscht. Es wird auf 65 °C erwärmt (Wasserbadtemperatur) und bei dieser Temperatur 1-2 h solange gerührt bis sich der Zucker komplett aufgelöst hat. Nun wird die Mischung in einen größeren Kolben gegossen, welcher 75 ml Eiswasser und 75 ml Dichlormethan enthält. Das Gemisch wird über Nacht gerührt und dann in einen Scheidetrichter überführt. Unter den Scheidetrichter wird ein großes Becherglas mit Magnetrührer, welches 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung + 3 Löffel festes NaHCO<sub>3</sub> enthält, gestellt. Unter kräftigem Rühren wird nun langsam tropfenweise die organische Phase (untere) in die Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Sehr vorsichtig und langsam arbeiten, da sonst das Gemisch überschäumt. Es ist darauf zu achten, dass immer festes Natriumhydrogencarbonat in der Lösung vorhanden ist. Gegenfalls muss weiteres zugegeben werden. Wenn die organische Phase komplett zugetropft ist, wird die wässrige Phase 3x mit je 25 mL Dichlormethan gewaschen (vorsichtig, häufig belüften), welches ebenfalls, wie oben, ins Becherglas gegeben wird. Nun wird die organische und wässrige Phase im Becherglas saugfiltriert und anschließend im Scheidetrichter getrennt. Nachdem die wässrige Phase noch 3x mit 20 mL Dichlormethan gewaschen wurde, werden die vereinigten organischen Extrakte 2x mit je 25 ml Wasser gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abtrennung des Dichlormethans wird der Rückstand aus frisch destilliertem Ethanol umkristallisiert.

Literatur:

1) Privatschrift AK Prof. Vill, Sven Gerber,

2) nach Gattermann und Wieland, *Praxis des organischen Chemikers*, de Gruyter (43.Auflage), **1982**, .395

3) Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, **1999**, 444-445

Produkt: überwiegend Pentaacetyl-β-D-glucose: Schmp.: 135°C, gleichfalls entstandene Pentaacetyl-α-D-glucose (Schmp.: 114°C) erniedrigt den Schmelzpunkt des Produkts in der Regel auf 120-125°C. Es wird durch das Umkristallisieren abgetrennt.

Ausbeute: 85 %

Mechanismus: Veresterung mit einem Carbonsäureanhydrid unter Zusatz einer Mineralsäure

Bemerkungen: Auftragspräparat der AK Prof. Vill, AP Sven Gerber (Tel. 4323, Lab. VG244), Vorsicht beim Ausschütteln im Scheidetrichter! Bei Zugabe in die Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsteht CO<sub>2</sub>, es kann

schäumen. Reaktion kann mittels DC verfolgt werden: Silicagelfolien; Laufmittel: Chloroform/Methanol 4:1; Detektion: Jodkammer bzw. kurzes Tauchen in 10-%ige Schwefelsäure und Erwärmen mit dem Heißluftfön. Das Produkt ist Vorstufe für das Präparat 4.1.6.1.: 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid.

Gefährdung: Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure wirken ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen, Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Dichlormethan ist gesundheitsschädlich (Xn), Kontakt mit dem menschlichen Körper und Einatmen der Dämpfe vermeiden. Ethanol ist leichtentzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten.

Entsorgung: Ethanol in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel. Dichlormethan in Sammelbehälter für halogenhaltige, organische Lösungsmittel. Magnesiumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen. Die Reaktionslösung in den Sammelbehälter für anorganische Säuren. Waschwasser in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral).

Zeitaufwand: Apparaturaufbau: 0,5 h ; Reaktionsdauer: 2,5 h; Aufarbeitung: 4,0 h.

#### Betriebsanweisung

##### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Magnesiumsulfat	120,37	1224				
Ethanol	46,07	-114,5	78,3	F	11	16
Glucosepentaacetat	390,34	135				
Essigsäureanhydrid	102,09	-73	138-40	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45
Dichlormethan	84,93	-95	40	Xn	40	23.2-24/25-36/37
Schwefelsäure, konz.	98,08	-15	310	C	35	26-30-45
Natriumhydrogencarbonat	84,10	270				

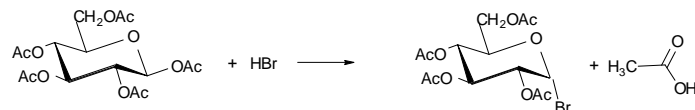
##### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl	
Glucosepentaacetat	KD	BK	W	W			
Essigsäureanhydrid	AD	BHK	WK	WA	LA	WA	P
Dichlormethan	ADKL	BHK	KW	WA	L	WKA	CSchP
Schwefelsäure,	ADL	BHK	WA	WA	LA	WA	Nicht Wasser
Magnesiumsulfat	DT	BK	WK	W	L	A	
Ethanol	DKL	BHK	WK	WA	L	WA	CSchP
Natriumhydrogencarbonat	AD	BK	W	W	L		

## 12. Präparat: 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid

Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (2-Stufen-Präparat): Stufe 2

Reaktion:



Ansatz: 4,0 g Pentaacetyl- $\beta$ -D-glucose;

9 ml HBr/Eisessig 33 %;

25 ml Diethylether,

Petrolether, Natriumsulfat, Calciumchlorid

Vorschrift: Pentaacetyl- $\beta$ -D-glucose wird in fein gepulvertem Zustand bei 0°C (Eisbad) in einem 100 ml-Rundkolben mit gesättigter Eisessig-Bromwasserstoff-Lösung aus dem Kühlschrank versetzt und durch Rühren, u.U. unterstützt durch kräftiges Schütteln des Rundkolbens mit der Hand, in eine homogene Mischung überführt.

Anschließend wird die Lösung nach Entfernen des Eisbades 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit wird die Lösung klar. Danach wird die Reaktionsmischung unter Rühren mit einem Glasstab in 180 ml Eiswasser gegossen, das Wasser wird von dem Niederschlag abdekantiert und der Niederschlag nach gründlichem Zerreiben unter Eiswasser im Becherglas oder in einer Schale- 30 minütiges Stehenlassen ist ebenfalls möglich - abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Das Rohprodukt wird dann mit Diethylether in Lösung gebracht. Das ausgeschiedene Wasser wird im Scheidetrichter abgetrennt, die etherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und der Ether möglichst vollständig abdestilliert. Nun gibt man nur soviel Ether zu bis sich die sirupöse Flüssigkeit gerade löst. Diese Mischung wird anschließend tropfenweise mit Petrolether versetzt. Dabei bilden sich Schlieren, die sich beim Schütteln wieder auflösen. Es soll so lange Petrolether zugetropft werden, bis sich das Auflösen deutlich verlangsamt und sich evtl. eine erste Trübung bemerkbar macht. Die Lösung wird zum Auskristallisieren in den Kühlschrank gestellt. Die nach einiger Zeit, evtl. über Nacht, ausgefallenen schneeweißen Kristalle werden abgesaugt, mit stark vorgekühltem Diethylether/ Petrolether im Verhältnis (1:1) gewaschen und anschließend unter Unterdruck mit Hilfe der Ölpumpe getrocknet. Die Aufbewahrung des Produktes erfolgt unbedingt im Tiefkühlschrank.

Literatur: nach: K.P.Ravindranathan-Kartha, H.J.Jennings, *J. Carbohydr. Chem*, **1944**, 27, 1146

Produkt: 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (Acetobromglucose): Schmp.: 88 C

Ausbeute: 50 %

Mechanismus: Nukleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom – Ersatz der Acetylgruppe durch anorganischen Säurerest. Darstellung eines Bausteines für die Glykosidsynthese.

Bemerkungen: Die Reaktion muß dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Bedingungen: Silicagelfolien; Laufmittel: Petrolether (50-70°C): Ethylacetat (4: 5) ; Detektion: kurzes Tauchen in 10-%ige Schwefelsäure und Erwärmen mit dem Heißluftfön; R<sub>f</sub>-Werte: 0,53 - 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid ; 0,4 - Pentaacetyl- $\beta$ -D-glucose. Probennahme: 0,5, 1,0 und 1,5 h Reaktionsdauer. Die schnelle Zersetzung des Produktes macht sich durch eine Braunfärbung bemerkbar.

Gefährdung: HBr/Eisessig wirkt ätzend (C), Dämpfe nicht einatmen und Berührung mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Diethylether ist hochentzündlich (F+), Ethylacetat und Petrolether sind entzündlich (F), von offenen Flammen, Wärmequellen und Funken fernhalten.

Entsorgung: Diethylether in Sammelbehälter für halogenfreie, organische Lösungsmittel. Natriumsulfat in Behälter für Filter- und Aufsaugmassen. Reaktionslösung in Sammelbehälter für anorganische Säuren. Waschwasser in Sammelbehälter für Spül- und Waschwasser (neutral).

Zeitaufwand: Vorbereitungen und Apparaturaufbau: 1,0 h ; Reaktionsdauer: 3,5 h ; Aufarbeitung: 2,0 h.

#### Betriebsanweisung

##### 1. Umgang mit gefährlichen Stoffen

Substanz	Molmasse g/mol	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C	Gefahrstoffsymbol	R-Sätze	S-Sätze
Diethylether	74,12	-116	34	F+, Xn	12-19-22-66	9-16-29-33
Natriumsulfat	142,04	888				
Calciumchlorid	110,99	772	>1600	Xi	36	22-24
Glucosepentaacetat	390,34	135				
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-a-D-glucopyranosylbromid	411,21	88				
Petrolether	>-80	50 - 70		F, Xn, N	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-33-36/37-61-62
Ethylacetat (Essigester)	88,10	-83	77	F, Xi	11-36-66-67	16-23-36
HBr in Eisessig, 33%ige			<200	C	34-37	7/9-23.2-26-36/37/39-45

##### 2. Schutzmaßnahmen sowie Anweisungen zur Ersten Hilfe und Verhaltensregeln bei kleinen Unfällen

Substanzname	Schutzmaßnah.		Anweisungen zur Ersten Hilfe				Störfallverhalten/ kleine Unfälle
	allgem.	Körper	Haut	Augen	Inhalati.	Verschl.	
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-a-D-glucopyranosylbromid	KD	BK	W	W			
Glucosepentaacetat							
Bromwasserstoffsäure/Eisessig, 33%	ADKL	BHK	WA	WA	LA	WA	CP
Diethylether	ADL	BHK	WK	WA	LB	FA	PSch
Ethylacetat	ADL	BKH	WK	WA	LB	WKFA	PSch
Petrolether	ADL	BHK	WK	WA	LA	A	PSch
Natriumsulfat	AD	BK	W	W	L		
Calciumchlorid	ADL	BHK	WA	WA	L	WEA	